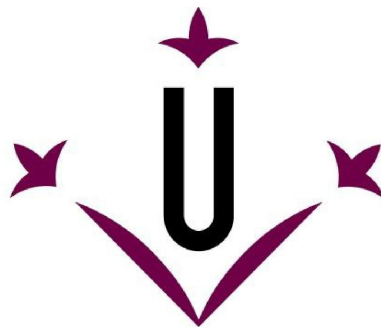


Universitat de Lleida
Facultat de Medicina
Grau en Nutrició Humana i Dietètica

Control glicèmic dels malalts amb nutrició artificial ingressats a l'UCI

Autora: Marta Camí Codina



Curs 2018/2019

Control glicèmic dels malalts amb nutrició artificial ingressats a l'UCI

Treball Final de Grau presentat per: Marta Camí Codina

Tutor: Lluís Servià Goixart

RESUM

Antecedents: La hiperglucèmia d'estrès és caracteritzada per l'augment de la glucèmia sense tenir antecedents previs de diabetis, la seva variabilitat està reconeguda com un predictor independent de la mortalitat. En el pacient crític es recomana mantenir la glucèmia entre 110-150 mg/dl per vigilar amb el control estricte i evitar hipoglucèmies. Sempre que sigui possible s'ha d'utilitzar la nutrició enteral abans que la parenteral, ja que aquesta s'associa a un major percentatge d'hiperglucèmies per una major necessitat d'insulina.

Objectiu: Valorar la prevalença d'hiperglucèmia (i possibles factors demogràfics i clínics associats) en pacients crítics d'UCI.

Disseny: estudi multicèntric i prospectiu.

Àmbit: unitat de cures intensives.

Pacients: 629 pacients crítics ingressats a 38 hospitals d'Espanya del període de març a juny del 2018.

Resultats: Es van trobar diferències significatives a l'edat, mortalitat, IMC, tipus de pacient, HTA, cardiopatia, diabetis, el tipus de nutrició, la glucèmia mitjana i les unitats d'insulina administrades.

Conclusió: Un 57,7% dels pacients crítics tenien hiperglucèmia d'estrès, el 42,3% dels pacients crítics que es van estudiar presentaven un bon control dels nivells glucèmics. Es pot concloure que la nutrició parenteral té un pitjor control dels nivells de glucèmia envers l'enteral.

Paraules claus: hiperglucèmia d'estrès, pacient crític, UCI

RESUMEN

Antecedentes: La hiperglucemia de estrés se caracteriza por el aumento de la glucemia sin tener antecedentes previos de diabetes, su variabilidad está reconocida como un predictor independiente de la mortalidad. En el paciente crítico se recomienda mantener la glucemia entre 110-150 mg / dl para vigilar con el control estricto y evitar hipoglucemias. Siempre que sea posible tenemos que utilizar la nutrición enteral antes que la parenteral, ya que ésta se asocia a un mayor porcentaje de hiperglucemias debido a una mayor necesidad de insulina.

Objetivo: Valorar la prevalencia de hiperglucemia (y posibles factores demográficos y clínicos asociados) en pacientes críticos de UCI.

Diseño: estudio multicéntrico y prospectivo.

Ámbito: unidad de cuidados intensivos.

Pacientes: 629 pacientes críticos ingresados en 38 hospitales de España del periodo de marzo a junio de 2018.

Resultados: Se encontraron diferencias significativas en la edad, mortalidad, IMC, tipo de paciente, HTA, cardiopatía, diabetes, el tipo de nutrición, la glucemia media y las unidades de insulina administradas.

Conclusión: Un 57,7% de los pacientes críticos tenían hiperglucemia de estrés, el 42,3% de los pacientes críticos que se estudiaron presentaban un buen control de los niveles glicémicos. Se puede concluir que la nutrición parenteral tiene un peor control de los niveles de glucemia comparado con la enteral.

Palabras claves: hiperglucemia de estrés, paciente crítico, UCI

SUMMARY

Background: Stress Hyperglycemia is characterized by the increase of the glucose without antecedents of diabetes. Its variability is recognized as an independent predictor of mortality. In the critical patient it is recommended to keep the glycaemia between 110-150 mg / dl to monitor with strict control and to avoid hypoglycemia. Whenever it's possible we better use enteral nutrition instead of parenteral nutrition, because this one is associated with a higher percentage of hyperglycemia, due to a greater need for insulin.

Objective: To assess the prevalence of hyperglycemia (and possible associated demographic and clinical factors) in critical UCI patients and

Design: Multicenter and prospective study

Scope: Intensive care unit

Patients: 629 critical patients admitted to 38 hospitals in Spain between March and June of 2018.

Results: Significant differences were found in age, mortality, BMI, type of patient, HTA, cardiopathy, diabetes, type of nutrition, average glycaemia and administered insulin.

Conclusion: 57.7% of the critical patients had hyperglycemia of stress, 42.3% of the critically ill patients studied showed good control of the glycemic levels. It can be concluded that parenteral nutrition has a worse control of the levels of glucose compared to enteral nutrition.

Key words: hyperglycemia of stress, patient cyclic, ICU

INTRODUCCIÓ

La hiperglucèmia d'estrès també coneguda com a diabetis d'estrès o diabetis per lesió aguda es caracteritza per l'augment de la glucèmia sense existir antecedents previs de diabetis. (1,2,3)

El pacient crític, el qual es troba habitualment ingressat a les unitats de cures intensives (4), presenta un estrès metabòlic molt gran davant una situació d'agressió externa, ja que el cos necessita substrats energètics per mantenir les funcions vitals, això desemboca amb una alteració de la seva homeòstasi i pot induir estats proinflamatoris que podrien donar lloc a un augment de les infeccions, disfunció multiorgànica i toxicitat cel·lular (3,5,6).

Tot i que hi ha controvèrsia en aquest tema, s'ha estudiat que la hiperglucèmia afecta a nivell hormonal. El transport de la glucosa podria ser que estigués augmentat en pacients crítics, principalment en teixits que no depenen de la insulina pel transport de glucosa. Tot això podent afectar les vies metabòliques de la glucosa i aquí seria quan donaria lloc a la hiperglucèmia d'estrès. (5,9)

Aquest fenomen, l'hiperglucèmia d'estrès, provoca que hi hagi un increment de l'estada hospitalària i de mortalitat. (7)

La variabilitat de la glucèmia s'ha reconegut com un predictor independent de mortalitat representant-se amb la

desviació estàndard (6,11). La glicèmia en aquests pacients té molta variació, evitar aquesta variabilitat amb un bon control glucèmic ajudaria tant a reduir la mortalitat com a disminuir els dies d'estada hospitalària. (1,3)

Referent als nivells de glucosa en sang és un tema on encara no hi ha establertes unes xifres estàndards pels pacients crítics però amb els estudis que s'estan fent es van veient quins són els nivells que porten millors resultats:

- Valors normals: 80-110 mg/dl – pacient crític 110-150 mg/dl
- Hipoglucèmia: < 40-80 mg/dl
- Hiperglucèmia: 150-180 mg/dl

Hi ha algunes recomanacions que s'utilitzen de manera habitual. Les recomanacions de la ADA (American Diabetes Association) són mantenir la glucèmia plasmàtica en dejú a < 110 mg/dl i la glucèmia postprandial a < 180 mg/dl, (12) en pacients crítics cal tenir en compte que aquest control estricte de la hiperglucèmia pot arribar a incrementar la incidència de patir hipoglucèmies greus, a causa d'això, els valors normals de glucèmia en els pacients crítics són més elevats. S'ha de mantenir la glucèmia en els rangs de normalitat ajustant els requeriments de glucosa a les necessitats de cada pacient. A més de 180 és quan s'inicia el tractament d'insulina. (3)

Mitjançant diferents estudis clínics amb pacients crítics s'ha demostrat l'eficàcia d'utilitzar protocols per l'administració d'insulina per estabilitzar la glucèmia. (7)

Els pacients amb nutrició parenteral, són propensos a hiperglucèmies d'aquest tipus i a una major necessitat d'insulina i probabilitat de sobrenutrició. Per aquesta raó, sempre que el pacient necessiti nutrició artificial, s'ha de decantar per la via enteral i fer-ho de forma precoç, si és possible. La nutrició enteral ajuda a tenir un millor control de la glucosa en sang i evitar complicacions derivades d'aquesta hiperglucèmia. (13,14)

Per tant, per evitar aquesta situació de perill pels pacients de la unitat de cures intensives s'ha de duu a terme un estricte control glucèmic, ja que és molt important per evitar complicacions que podrien provocar alteracions importants a l'organisme.

OBJECTIUS

Valorar la prevalença d'hiperglucèmia (i possibles factors demogràfics i clínics associats) en pacients crítics d'UCI.

Descriure la incidència d'hiperglucèmia en malalts crítics segons els tipus de nutrició artificial (NPT vs NE).

Avaluar la prevalença de malalts amb uns nivells glucèmics correctes (< 140 mg/dl).

MATERIAL I MÈTODES

Es va realitzar un estudi observacional, prospectiu i multicèntric. Va abastar a 629 pacients del període de març del 2018 al juny del mateix any. Dut a terme per 38 hospitals de tot Espanya els quals van seguir els mateixos criteris d'inclusió i exclusió dintre del projecte nacional de pràctiques nutricionals en el malalt crític ENPIC (ENPIC Study; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03634943).

La recollida de dades es va realitzar mitjançant un quadern de recollida de dades via online amb la plataforma Research Electronic Database Capture (REDCap).

Perquè els pacients poguessin entrar a l'estudi havien d'estar ingressat a l'UCI rebent suport nutricional artificial més de 24 hores. I s'excloïen aquells pacients menors de 18 anys, excepte si tenien un permís firmat, tampoc entraven pacients que no haguessin autoritzat la participació a l'estudi ni aquells pacients que no se'ls hagués pogut fer un seguiment durant el seu ingrés a l'UCI. L'estudi està aprovat pel CEIC del hospital Arnau de Vilanova.

Les variables en que es va centrar aquest estudi són la variabilitat glucèmica a través de delta o la desviació estàndard, l'edat, la mortalitat, el tipus de pacient, diferents comorbiditats, el tipus de nutrició artificial, el sexe, l'aport de calories i proteïnes, el IMC, la gravetat i

estància hospitalària. Totes aquestes variables s'han distribuït en 4 rangs que representa la glucèmia mitja dels malalts (GMEDTOTR): <120, 120-139, 140-179 i <180. L'estudi s'ha fet amb un seguiment de 28 dies per no correlacionar amb altres causes de mortalitat (MUERTO28).

En quant a el anàlisis estadístic es va utilitzar el programa SPS-20, es va utilitzar el test Chi quadrat de Pearson. Les variables van ser expressades a través de la mitja i la desviació estàndard per trobar si hi havia diferències significatives.

RESULTATS

L'estudi s'ha fet sobre una mostra de 629 pacients crítics que es trobaven a la unitat de cuidats intensius de diferents hospitals d'arreu d'Espanya, hi havia un total de 427 homes i 202 dones amb una edat mitja de 61,75 anys (taula 1). L'estudi es va fer de 28 dies i van dividir als pacients en 4 rangs de glucèmies que anaven dels 120 als 180 mg/dl.

El que es va voler estudiar van ser les diferents variables que poden tenir una relació significativa amb el fet de presentar hiperglucèmia d'estrès. Aquelles variables que van suposar significatives trobem: l'edat, la mortalitat, l'IMC, el tipus de pacients, HTA, DM, cardiopatia, el tipus de nutrició artificial, la variabilitat glucèmica, les unitats d'insulina administrades, i el fet de presentar

almenys 1 episodi d'hiperglucèmia greu de més de 180 mg/dl durant l'estada (taula 1 i 2).

Del total de pacients 468 van sobreviure i 161 van morir. D'aquests, 93 (14,8%) presentaven glucèmies inferiors a 120 mg/dl, 173 (27,5%) glucèmies entre 120-139, 225 (35,8%) glucèmies entre 140-179 mg/dl i 138 (21,9%) glucèmies majors a 180 mg/dl.

L'anàlisis comparatiu de les variables de cada grup es pot veure a la TAULA 1, s'observen les diferents variables que es van utilitzar. Podem veure que parlant de l'edat la diferència va ser significativa ($p=0$), a més edat més hiperglucèmies i a menys edat glucèmies més controlades.

Observem que a glucèmies més elevades, superiors a 180 mg/dl, el % de morts també augmentava. Quan hi havia hiperglucèmies entre 140-179 mg/dl un 27,1% morien i a xifres superiors a 180 mg/dl un 37,7%. En canvi quan les glucèmies eren inferiors a 140 els percentatges de mortalitat també baixaven significativament, tenint així una correlació important entre la mortalitat i la hiperglucèmia.

En quant a la variable gènere no hi havia diferència significativa ($p=0,118$), per tant no es va establir correlació pel fet de ser dona o home i el fet de patir hiperglucèmies.

A la taula 1 també podem veure que l'IMC sí que tenia correlació amb la probabilitat de poder tenir hiperglucèmia d'estrès, un IMC més alt, és a dir un IMC proper a l'obesitat, estava relacionat amb l'augment de la glucosa en sang.

Quant a la gravetat en la qual es trobava el pacient, que es va realitzar amb el qüestionari APACHE, indique que no referia correlació significativa entre ambdós aspectes ($p=0,095$)

Segons la distribució dels pacients en les variables de pacient quirúrgic, mèdic i traumàtic veiem que sí que hi havia diferència significativa ($p=0,001$) en relació amb el tipus de pacient, el pacient traumàtic era el que presentava un millor control de les glucèmies (32,4% a <120 mg/dl) en canvi el pacient quirúrgic presentava les glucèmies més elevades (25,8% a >180 mg/dl).

Parlant de les comorbiditats que es van analitzar a l'estudi són l'EPOC ($p=0,018$), la cardiopatia ($p=0,004$), la HTA ($p=0,001$) i la DM ($p=0$) les que van presentar una relació significativa amb el fet de patir hiperglucèmia. És la DM la comorbiditat que presentava la correlació més forta perquè és la que està lligada de manera directa amb la definició d'hiperglucèmia i el fet de tenir antecedents de diabetis mellitus dona lloc

a nivells de glucosa elevats, la diferència dels percentatges eren molt elevats d'aquells que es troben a nivells <140 (14,1%) a aquells que sobrepassen els 180 (44,8%).

Tots els pacients portaven algun tipus de nutrició artificial i com podem observar a la taula 1 la diferència sí que era significativa segons el tipus de nutrició utilitzada ($p=0,007$). La NE és la que portaven més pacients (401) respecte a la NPT (112). Amb els resultats obtinguts veiem que els pacients amb NPT eren més propensos a tenir glucèmies més elevades, superiors a 180 (25,9%) comparat amb els que duïen una NE (19%). També eren els de NE els que tenien un millor control, a glicèmies inferiors a 120 el 15,7% dels pacients amb NE es trobaven en aquest rang i inferiors a 140 el 29,7% en canvi les NPT presentaven a glicèmies inferiors a 120 el 14,3% dels pacients que utilitzaven una NPT i inferiors a 140 el 26,8%.

Veiem que en la variable estada hospitalària tampoc hi havia diferència significativa ($p=0,132$), no hi havia relació entre el nombre de dies hospitalitzats i la glucèmia que presentaven. Igual que quan parlem de les kcal o proteïnes veiem que no hi havia correlació amb les que donaven als malalts amb les glicèmies ($p=0,16$)

Taula 1. Característiques demogràfiques dels pacients crítics ingressats a UCI

	<120	120-139	140-179	>180	Total	p
Edat (anys)	51,81 ± 17	59,38 ± 15,6	64 ± 13,4	67,67 ± 10,5	61,75 ± 14,95	0
Sexe ♂ (%)	78,5	65,3	66,7	65,9	67,9	0,118
Mortalitat (%)						
Mort28	15,1	19,7	27,1	37,7	25,6	0
IMC	26,13 ± 5,3	27,24 ± 6,5	28 ± 6	28,87 ± 5,1	27,7 ± 5,9	0
Gravetat						
APACHE	18,51 ± 7,9	19,61 ± 7,48	20,94 ± 8,2	20,56 ± 7	20,13 ± 7,7	0,095
Tipus pacient (%)						0,001
Mèdic	12,2	25,8	38,5	23,5	62,80%	
Quirúrgic	13,5	29,4	31,3	25,8	25,90%	
Trauma	32,4	32,4	31	4,2	11,30%	
Comorbiditats (%)						
HTA	9,8	25,7	39,1	25,4	43,90%	0,001
DM	3,1	14,1	38	44,8	25,90%	0
Cardiopatia isquèmica	7,6	19,6	45,7	27,2	14,60%	0,004
EPOC	14,8	16,7	37	31,5	17,20%	0,018
IRC	7,5	26,9	41,8	23,9	10,70%	0,129
Cirrosis	15,6	31,2	28,1	25	5,10%	0,889
VM	14,4	28,2	35,7	21,7	91,40%	0,888
Tipus nutrició (%)						0,007
NE	15,7	29,7	35,7	19	63,80%	
NPT	14,3	26,8	33	25,9	17,80%	
Estància hospitalària	15,38 ± 15,8	17,9 ± 15,6	19,77 ± 19,57	18,64 ± 15,92	18,36 ± 17,244	0,132
Aport						0,16
MCTODO (kcal/kg/dia)	15,7 ± 6	16,39 ± 6,39	16,9 ± 6,7	15,99 ± 6,1	16,38 ± 6,4	
MPTODO (gproteïna/kg/dia)	0,8 ± 0,38	0,84 ± 0,37	0,87 ± 0,39	0,79 ± 0,34	0,84 ± 0,37	

Mort 28: seguiment de 28 dies, per no correlacionar les morts amb altres causes.

IMC: índex de massa corporal

HTA: hipertensió arterial

DM: diabetis mellitus

EPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica

IRC: insuficiència renal crònica

VM: ventilació mecànica

NE: nutrició enteral

NPT: nutrició parenteral total

La variabilitat glucèmica com podem veure a la TAULA 2 la van mesurar per dos sistemes: segons la desviació estàndard o la DELTA (glucèmia màxima – glucèmia mínima). Com podem veure els dos eren significatius ($p=0$), com més alta la glucèmia mitja més alta la variabilitat glucèmica del malalt, a >180 mg/dl obtenim $34,88 \pm 15,94$ de variabilitat i a <120 mg/dl obtenim $13,58 \pm 6,9$, veient com disminueix pel fet de presentar glicèmies no tant elevades.

En quant a les unitat d'insulina que se'ls hi posava als malalts la correlació era

positiva ($p=0$) amb la glucèmia que presentaven. A més glucèmia més unitats d'insulina administrades, a >180 mg/dl de glucosa en sang $45,99 \pm 36,32$ dosis de insulina i a glicèmies inferiors a 120 $17,7 \pm 31,26$ unitats d'insulina.

Els pacients que van presentar almenys un episodi d'hiperglucèmia greu superior a 180 era del $69,2\%$ i era significatiu ($p=0$) en canvi en el cas de la hipoglucèmia, xifres inferiors a 80 va ser del $21,1\%$ i no va ser significatiu ($p=34$)

Taula 2. Variabilitat glucèmica i unitats d'insulina

	<120	120-139	140-179	>180	p
Glucèmia mitja					
DELTA	$13,58 \pm 6,9$	$16,8 \pm 8$	$24,6 \pm 12,29$	$34,88 \pm 15,94$	0
DE	$32,1 \pm 20,66$	$36,5 \pm 15,48$	$60,35 \pm 26,76$	$89,67 \pm 38,2$	0
Unitat insulina	$17,7 \pm 31,26$	$14,89 \pm 17,4$	$34,1 \pm 31,7$	$45,99 \pm 36,32$	0
Al menys 1 episodi (%)					
Hiperglucèmia >180 (%)	2,1	18,4	48	31,5	0
Hipoglucèmia <80 (%)	24,1	23,3	32,2	21,9	0,034

DE: desviació estàndard

DISCUSSIÓ

Amb els resultats obtinguts es va observar que si aconseguim nivells de glucosa

inferiors a 140 mg/dl la mortalitat disminueix significativament, per tant seria interessants mantenir una glucosa en els rangs correctes per disminuir la mortalitat en aquests pacients. En aquest intent de controlar l'hiperglucèmia es pot produir episodis d'hipoglucèmia a causa de les mesures estrictes que es fan pel control

de la glucosa, en el nostre estudi la representació no ha set significativa. Aquest control estricte igual que a l'estudi NICE SUGAR (8), l'estudi més important fins al moment sobre el control de la glucèmia en pacients crítics, el qual es va realitzar a 6104, amb l'objectiu d'avaluar la repercussió en dos rangs de glucèmia: 80-110 mg/dL i 140-180 md/dL de la mortalitat a 90 dies. On 3054 pacients estaven assignats al control intensiu de la glucèmia i els altres restants a un control convencional on al final es notifica hipoglucèmies greus amb correlació significativa amb aquells pacients que duen el tractament intensiu. (6)

L'edat també és una variable important a l'hora de presentar hiperglucèmia, sent aquells amb més edat els que presentaven uns majors nivells de glucosa tal com s'ha trobat a altres estudis. En alguns articles s'ha comentat aquesta variable edat dels pacients però no ha resultat significatiu.(11,15)

En diferents articles també es relaciona l'IMC amb la probabilitat elevada de patir hiperglucèmia en aquests pacients crítics, igual que en el nostre estudi s'ha demostrat aquesta significació pel que fa a l'índex de massa corporal. Això pot ser degut al fet que un IMC elevat per sobre de 25 provoca alteracions metabòliques com seria una resistència a la insulina.

El tipus de pacient segons sigui mèdic, quirúrgic o trauma també té una relació significativa amb la probabilitat de presentar hiperglucèmia d'estrès, sent el pacient quirúrgic el que presenta unes glucèmies més elevades, això pot ser a causa que aquest tipus de pacient pot tenir una reducció de la sensibilitat de l'acció de la insulina, . en canvi el pacient traumàtic és el que presenta menys nivells de glucosa en sang presentant així menys complicacions quant a glucèmies. (5)

Les comorbiditats s'ha trobat correlació amb la HTA, DM i la cardiopatia isquèmica. La diabetis com era d'esperar és la comorbiditat amb més relació amb la hiperglucèmia, el fet de tenir antecedents fa que la probabilitat de patir-ne sigui major, ja que la diabetis provoca un augment de glucosa a la sang per resistència a la insulina o destrucció de les cèl·lules beta.

La NPT s'ha vist en estudis (13) i en aquest, que provoca més hiperglucèmies amb valors més alts que no en NE, ja que amb aquesta nutrició es té un millor control glucèmic. Per això sempre que es necessiti nutrició artificial i sigui possible s'utilitzarà NE per evitar complicacions relacionades amb la glucèmia i sobrenutrició. (8)

Igual que en l'estudi NICE SUGAR (8) no s'ha trobat correlació quant a l'estada hospitalària i el fet de patir hiperglucèmies d'estrès.(6) Tampoc s'ha trobat correlació amb la gravetat que té el pacient (qüestionari APACHE) igual que en l'estudi de James S. Krinsley (10).

Pel que fa a la variabilitat glucèmica és molt important el fet de tenir una variabilitat glucèmica baixa, ja que com més variació hi hagi, és a dir, com més diferència entre glucèmia màxima i glucèmia mínima, el control serà més complicat. S'ha demostrat que és un predictor independent de la mortalitat molt important en UCI. (2)

Una limitació que vam trobar a l'estudi és que no fa referència a les teràpies amb insulina intensives o convencionals, ja que és un factor important que s'està estudiant exhaustivament i que hi ha moltes referències bibliogràfiques al respecte. També dir com a limitació que les recomanacions indiquen un bon control a nivells inferiors a 150 mg/dl (hi ha estudis que a 140 però en general a 150) però en aquest estudi els rangs van de 140-170 mg/dl, per tant aquí s'inclouen pacients que estarien dins d'un control glucèmic adequat i el cataloguem com hiperglucèmics a partir de 140 en comptes de fer-ho a partir de 150.

CONCLUSIÓ

- Un 57,7% dels pacients crítics tenien hiperglucèmia d'estrès, més de la meitat dels pacients.

Els factors que es va veure associació significativa van ser l'edat, mortalitat, IMC, tipus de pacient, HTA, cardiopatia, diabetis, el tipus de nutrició, la glucèmia mitja i les unitats d'insulina administrades. Totes aquestes variables augmenten la probabilitat que un pacient crític d'UCI presenti hiperglucèmia d'estrès.

- Un 25,9% dels pacients amb nutrició parenteral presentaven glucèmies superiors a 180 mg/dl, en canvi els que portaven nutrició enteral eren un 19% els que presentaven aquests valors de glucosa en sang. Es pot concloure que la nutrició parenteral té un pitjor control dels nivells de glucèmia envers l'enteral.

- El 42,3% dels pacients crítics que es van estudiar presentaven un bon control dels nivells glicèmics, inferiors a 140 mg/dl. Van ser els pacients mèdics els que tenien un millor perfil de glucosa en sang i els d'edats compreses entre 51,81 \pm 17 i 59,38 \pm 15,6 igual.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Pérez-Calatayud ÁA, Guillén-Vidaña A, Fraire-Félix IS, Anica-Malagón ED, Briones Garduño JC, Carrillo-Esper R. Metabolic control in the critically ill patient an update: Hyperglycemia, glucose variability hypoglycemia and relative hypoglycemia. *Cirugía y Cir (English Ed.* 2017;85(1):93–100.
2. Manzanares W, Aramendi I. Stress hyperglycemia and its control with insulin in critically ill patients. Current evidence. *Med Intensiva.* 2010;34(4):273–81.
3. García A, Lorenzo D, Longarela A, Olarra J, Suárez L, Antonio J. Hiperglucemia postagresión quirúrgica . *Fisiopatología y prevención.* 2004;75(4):167–70.
4. Nestlé Health Science. Paciente critico<<https://www.nestlehealthscience.es/condiciones-medicas/paciente-critico-quirurgico/paciente-critico>> [Consulta: maig 2019]
5. Calvo-colindrez JE, Duarte-mote J, Eng-castro VEL, Espinosa- RF. Artículo de revisión Hiperglucemia por estrés. *Med Interna México [Internet].* 2013;29:164–70. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2013/mim132h.pdf>
6. Método fenómeno. Hormona del crecimiento (GH) y resistencia a la insulina. <<https://metodofenomeno.com/recursos-metodo-fenomeno/investigacion/329-hormona-del-crecimiento-gh-y-resistencia-a-la-insulina>> [Consulta: maig 2019]
7. Sáez de la Fuente. J, Granja Berná. V, Valero Zanuy,. M. Ferrari Piquero J i Herreros de Tejada. J. *Insulinoterapia en el medio hospitalario.* 2008;23(2):126-133
8. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hébert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *Engl J Med* 2009; 360: 1283-1297.
9. Greet Van den Berghe (2004) “How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care?” *The Journal of clinical investigations*, 114(9): 1187–1195 <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC524243/>>
10. James S. Krinsley (2008) “Glycemic variability: A strong independent predictor of mortality in critically ill patients“ Vol. 36, No.11
11. Diabete.org. Control de la glucosa. <<http://www.diabetes.org/es/vivir-con-diabetes/tratamiento-y-cuidado/el-control-de-la-glucosa-en-la-sangre/control-de-la-glucosa.html>> [Consulta: maig 2019]
12. C. Vaquerizo Alonso, T. Grau Carmona y M. Juan Díaz “ *Medicina intensiva*”(2011) cap 10 pag 48

13. Álvarez J, Peláez N, Muñoz A. Utilización clínica de la nutrición enteral. Nutr Hosp [Internet]. 2006;2(2):87–99. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112006000500009

14. Tejerina M. Hugo, Castillo D. Carlos. Hiperglicemia de estrés en Pediatría. Rev. chil. pediatr. [Internet]. 2003 Ene [citado 2019 Jun 27] ; 74(1): 31-36.